

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 610 522**
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **87 01446**

⑤1 Int Cl* : A 61 K 31/695 / C 07 F 7/18; A 61 K 31/195,
37/00.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 6 février 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 32 du 12 août 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : GUEYNE Jean, SEGUIN Marie-Christine.
— MC et HENROTTE Jean-Georges. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Jean Gueyne; Marie-Christine Seguin;
Jean-Georges Henrotte.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Armand Kohn.

⑤4 Produit thérapeutique à base de dérivés organiques du silicium.

⑤7 Produit thérapeutique à base d'un dérivé organique du
silicium, notamment de silanol à l'état de complexe avec un
amino-acide, avec un sel pharmaceutiquement acceptable d'un
tel acide, ou avec un protide.

Le produit convient à la préparation de médicaments activa-
teurs et régulateurs du métabolisme, de la croissance et de la
multiplication de cellules, en particulier celles qui sont impli-
quées dans le processus immunitaire ou dans la formation du
tissu conjonctif et osseux.

FR 2 610 522 - A1

D

L'invention concerne un nouveau produit à usage thérapeutique, renfermant comme agent actif un ou plusieurs composés organo-siliciés, et plus particulièrement des silanols. Le produit suivant l'invention convient notamment à

5 la préparation de médicaments agissant comme activateurs et régulateurs du métabolisme, de la croissance et de la multiplication des cellules, en particulier celles qui sont impliquées dans les processus immunitaires ou dans la formation du tissu conjonctif et du tissu osseux.

10 Plusieurs esters et complexes de silanols, présentant des propriétés thérapeutiques particulières, fort intéressantes, ont été décrits et utilisés dans le passé ; tel est, par exemple, le cas du salicylate de monométhylsilane-triol et des dérivés du glycérol de polyalcoxysilanes.

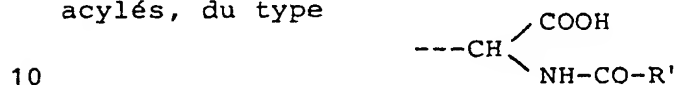
15 La présente invention met en évidence des applications imprévues et des propriétés thérapeutiques nouvelles, mentionnées plus haut, de ces produits et de produits nouveaux plus actifs que ceux qui ont été décrits précédemment.

20 L'invention résulte de la constatation que l'activité biologique des atomes de silicium, combinés sous une forme organique, peut être modifiée et orientée par la nature des molécules liées à ces atomes. Ainsi, l'action d'un complexe organique d'un silanol est-elle d'autant plus
25 physiologique, c'est-à-dire d'autant plus proche de l'action naturelle du Si dans la cellule vivante, que le silanol est lié à une molécule naturelle.

Le nouveau produit, suivant l'invention, est un complexe d'un composé d'organo-silicium avec un acide aminé
30 ou avec un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel acide. L'acide est du type de ceux qui existent dans la nature à l'état libre ou combinés, notamment dans des protéines. Le nouveau produit peut être un composé défini.

Ainsi, le produit suivant l'invention peut-il
35 être constitué par un complexe ou un composé défini, résultant

tant de la combinaison d'un organo-silicié avec un aminoacide ou avec un protide. L'acide aminé ou le protide peut - bien entendu - porter des substituants ; cela présente, en particulier, de l'utilité dans les cas des acides ou
 5 protides insolubles ou peu solubles dans l'eau ; le blocage de leur fonction acide ou amine peut permettre l'obtention de composés solubles. Des exemples en sont des acides aminés acylés, du type



utilisables suivant la présente invention.

Des aminoacides, convenant à la réalisation de l'invention, sont par exemple : sérine, thréonine, homosérine, thyroxine, tyrosine, acétyl-tyrosine, diodo-3,5
 15 tyrozone, mono-iodo-3 tyrosine, tri-iodo-3,5,3' thyronine, tryptophane, proline, lysine, hydroxylysine, histidine, glycocolle, glutamine, cystéine, asparagine, arginine, ornithine, taurine, etc.

Parmi les aminoacides optiquement actifs, les molécules lévogyres sont préférées. Les produits formés par des complexes de silanols avec le l-sérine, l-thréonine, l-hydroxylysine, l-lysine, l-tyrosine, par exemple, sont particulièrement intéressants.

Les complexes suivant l'invention, dans lesquels
 25 l'acide-amino se trouve sous une forme combinée sont ceux des organo-siliciés avec des protides, - notamment protéines, peptides et polypeptides, - dont un ou plusieurs groupes réactifs, en particulier -COOH , >CHOH et -NH_2 sont complexés ou combinés avec le composé du silicium.

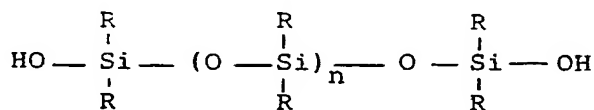
30 Tels, sont, par exemple, les cas de la disérine et de la caséine. L'invention couvre également les complexes des organo-siliciés avec les protides, lorsque ceux-ci sont glycosylés, comme c'est souvent le cas des protides naturels (glycoprotéines, glycopeptides). Tel est par exemple le cas
 35 du N-acétylmuramyl-l-alanyl- d-isoglutamine encore appelé muramyl-dipeptide.

Les produits suivant l'invention peuvent être obtenus par la mise en contact, en solution ou en dispersion, d'un ou de plusieurs organo-siliciés, particulièrement silanols, avec un ou plusieurs acides aminés, protides
 5 ou glycoprotides, définis plus haut.

Les proportions molaires du composé organo-silicié et de l'acide aminé, dans le complexe suivant l'invention, peuvent varier assez largement ; on peut avoir, notamment 0,25 à 2 atomes de Si par groupe $-\text{COOH}$, >CHOH
 10 ou NH_2 de l'amino-acide ou protide du complexe ; cependant, les rapports les plus favorables se situent aux environs de 0,25 à 0,50 atomes de Si par groupe $-\text{COOH}$, >CHOH ou $-\text{NH}_2$.

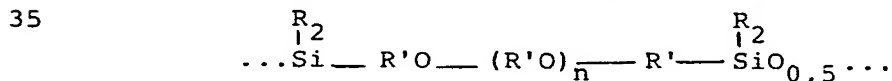
Les organo-siliciés et leurs dérivés métalliques
 15 peuvent répondre à la formule : $\text{R}_x\text{Si}(\text{OM})_{(4-x)}$ où R est un alkyle, alcényle ou aryle, X est un nombre de 0 à 3, M désignant un atome de métal alcalin ou d'hydrogène, ou bien un groupe organique à fonction alcool, acide, amine, ou toute autre fonction susceptible de se lier au silicium.
 20 Lorsque R est un alkyle ou alcényle, il comporte de préférence 1 à 18 atomes de carbone ou - mieux - 1 à 4C. Si R est un aryle il est en C_6 ou C_{10} , sans compter les substituants alkyls en C_1 à C_6 qu'il peut porter.

Des polysilanols, comme ceux dont il est question
 25 dans la publication FR2230376, soit



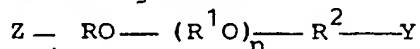
(n = 0 à 20) peuvent être employés ; il est cependant pré-
 30 férable de se servir alors de tels polysilanols ayant au maximum 4 atomes de Si.

Les organo-siloxanes, pouvant être utilisés dans les compositions suivant l'invention, font l'objet du
 FR 1179743. Dans leur formule générale de polymère

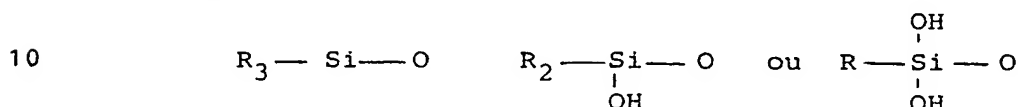


R répond à la définition donnée plus haut, R' est un alkylène en C₁ à C₄, n a une valeur de 0 à 20.

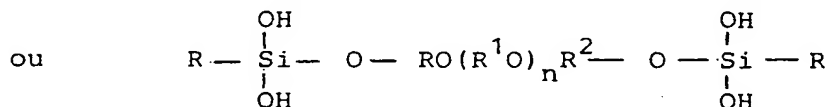
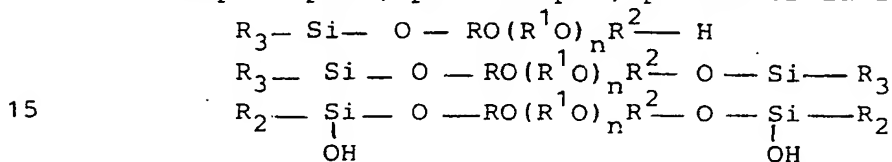
Des siloxanes monomères peuvent avoir la structure indiquée dans la publication FR2484425 pages 2 à 4,
5 soit une formule générale



où au moins un des groupes Z et Y est siloxanique, l'autre pouvant être un H. Z ou/et Y peuvent ainsi être



et le composé peut, par exemple, présenter la forme :



20 n étant 0 à 20 et le plus souvent 1 à 6.

EXEMPLE 1

Préparation d'un complexe silanol/l-thréonine

On prépare 1 litre de solution aqueuse du complexe, en mélangeant 500 ml renfermant 5,6 g de thréonine avec
25 500 ml de solution de 4,4g de méthylsilanetriol ; la solution renferme 1,3 g Si par litre, soit 1 mol. de CH₃Si(OH)₃ pour 1 mol. de CH₃-CH-CH-COOH

$$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{NH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH} - \text{COOH} \end{array}$$

EXEMPLE 2

30 Préparation d'un complexe silanol/l-sérine

A une solution de 5,3 g , soit 0,0504 mole, de

$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{HOCH}_2 - \text{CH} - \text{COOH} \end{array}$$
 dans 250 ml d'eau à 25°C on ajoute
 750 ml d'une solution aqueuse de 4,7 g, soit 0,0499 mole de
 35 méthylsilanetriol CH₃Si(OH)₃ à 25°C. On obtient ainsi 1 li-

5

tre de solution à 10g/l (c'est-à-dire 1% en poids/volume)
de complexe équimolaire

5
$$\left[\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{HOCH}_2\text{CH}-\text{COOH} \end{array} \right] - \left[\text{CH}_3\text{Si}(\text{OH})_3 \right]$$

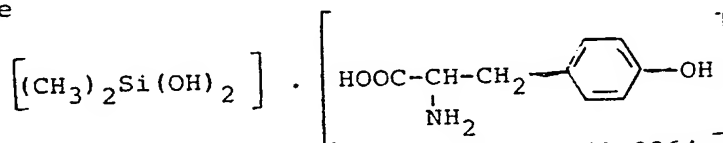
à 1 atome Si par groupe $-\text{COOH}$ ou $>\text{CHOH}$ soit 1,4 Si par
litre de solution.

EXEMPLE 3Préparation d'un complexe silanol-disérine

Une solution aqueuse à 10g/l est préparée à par-
10 tir de 6,8 g de disérine avec 3,2 g de diméthylsilanediol.
Elle tire 0,95 g Si/l.

EXEMPLE 4Préparation d'un complexe silanol-tyrosine

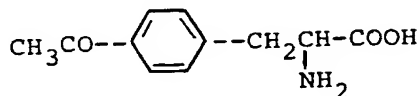
En opérant comme dans l'exemple 1, on a préparé
15 une solution aqueuse à 10g de complexe diméthylsilane-diol
l-tyrosine



20 Pour cela on a utilisé 6,6 g de l-tyrosine (0,0364 mol)
et 3,4 g de silanol (0,0369 mol) dans un litre d'eau, soit
1,03 g Si/l.

EXEMPLE 4^{bis}

De façon analogue à celle de l'exemple 4, on a
25 préparé une solution à partir de diméthyl silane diol et
d'acide acétyl tyrosine

30 EXEMPLE 5Préparation d'un complexe silanol-muramyl-dipeptide

Selon le mode opératoire des exemples précédents,
on prépare une solution aqueuse du complexe à partir de
335 mg de méthyl silanetriol par litre (soit 100 mg/l de
35 Si) et de 360 mg de muramyl-dipeptide par litre. Compte

tenu des poids moléculaires du Si et du muramyl-dipeptide (P.M. \approx 500), ce complexe comporte 5 atomes de Si par molécule de muramyl-dipeptide.

EXEMPLE 6

5 Préparation d'un complexe silanol-caséine

A une solution à pH 11 de 6,5 g de caséine dans 1 litre d'eau on ajoute 5,4 g d'éthylsilane-triol. Le pH du mélange est ensuite ramené à 7 au moyen d'HCl. On obtient ainsi une solution de complexe silanol-caséine à

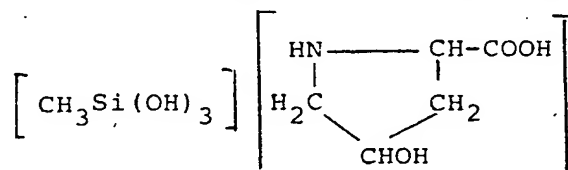
10 1,4 gSi/litre.

EXEMPLE 7

Préparation d'un complexe silanol-hydroxyproline

Suivant le mode opératoire des exemples précédents, on a préparé une solution aqueuse à 10g/l de complexe

15 xe



à partir de 5,8 g de l.hydroxyproline et 4,2 g de méthylsilanetriol. La solution titre 1,25 g Si/litre.

EXEMPLE 8

Essais du complexe silanol-thréonine en vue de son application à la multiplication cellulaire

Les essais portent sur des cultures de lymphocytes
25 tes hymains, circulants, provenant de 25 sujets sains, âgés

30

35

de 21 à 42 ans. Les lymphocytes sont isolés selon la technique classique de Boyum et mis en suspension dans le milieu habituel, RPMI 1640, additionné de 0,5% de mélange pénicilline-streptomycine et de 10% de sérum de veau foetal.

- 5 Chacune de ces 25 cultures est divisée en 4 fractions A, B, C et D.

(A) La fraction A est subdivisée en 3 sous-fractions A₁, A₂, A₃ auxquelles on ajoute de la solution du complexe selon l'exemple 1, de façon à avoir, par litre de culture :

- 10 A1 1 mg de Si
 A2 5 mg de Si
 A3 10 mg de Si

Chacune de ces sous-fractions constitue une microculture, dont le volume final est de 220 microlitres, et qui est
 15 incubée pendant 72 heures à 37°C en atmosphère saturée à 5% de CO₂.

(B) On opère également sur trois sous-fractions B₁, B₂ et B₃ auxquelles on ajoute soit une solution de silanol seul (sans thréonine), soit du silanol complexé avec du
 20 salicylate de Na. Comme précédemment, on ajoute des quantités variables de solution de façon à avoir par litre de culture :

- B1 1 mg Si/litre
 B2 5 mg Si/litre
 25 B3 10 mg Si/litre

On procède ensuite comme en (A).

(C) A la fraction C de la culture initiale de lymphocytes, on ajoute de la thréonine seule (sans silanol) à la place du complexe et l'on procède comme en (A).

- 30 (D) La quatrième fraction D de la culture initiale n'est additionnée ni de complexe silanol-thréonine, ni de silanol seul ou silanol salicylate ni de thréonine. Elle est incubée à 37°C pendant 72 heures comme en (A).

Chaque essai est fait en triple exemplaire.

- 35 Dans tous les cas (A,B,C et D), 6 heures avant

la fin de l'incubation, 0,5 microcuries de thymidine tritiée sont ajoutées aux 220 microlitres de chaque micro-culture. A la fin des 72 heures d'incubation, les micro-cultures sont récoltées et le comptage de la radioactivité émise par la thymidine tritiée est mesuré avec un compteur à scintillation. Le nombre de coups par minute de chacune des microcultures faites en (A), (B) et (C) est rapporté au nombre de coups par minute obtenus par la culture témoin (D). Ce rapport est appelé indice de stimulation (I.S.) et permet d'estimer l'effet des produits étudiés sur la prolifération cellulaire, puisque l'incorporation de la thymidine dans les cellules est proportionnelle à leur prolifération. L'effet sur la prolifération est nul à I.S.=1, l'effet est stimulateur si I.S. > 1 et l'effet est inhibiteur si I.S. < 1.

Dans les conditions décrites, l'indice de stimulation ne varie pas significativement selon la concentration en Si (pas de différences significatives entre A_1 , A_2 , A_3 , etc..). C'est donc la valeur moyenne des trois sous-fractions qui a été utilisée pour les calculs suivants. Dans ces conditions :

(A) L'indice de stimulation est supérieur ou égal à 3 (c'est-à-dire la multiplication cellulaire est supérieure ou égale à 3 fois celle des cultures témoins D) dans 68% des 25 cultures additionnés de silanol-thréonine selon l'exemple 1.

(B) L'indice de stimulation est supérieur ou égal à 3, dans respectivement 36 et 20% des 25 cultures faites en présence de silanol seul et de silanol-salicylate.

(C) L'indice de stimulation est toujours voisin de 1.

Il résulte de ces observations que les solutions de complexe selon l'exemple 1 stimulent considérablement la multiplication des lymphocytes. Cette stimulation est beaucoup plus grande que la stimulation obtenue sous l'effet du silanol seul ou du silanol-salicylate. La thréonine seule n'a aucun effet sur les lymphocytes en culture puis-

qu'aucune modification n'est constatée par rapport à l'essai témoin D (I.S. \approx 1).

La solution de complexe selon l'exemple 1 est utilisable dans des ampoules scellées à une concentration de 1 à 10 mg de Si par litre, destinées à l'administration parentérale.

EXEMPLE 9

Essais du complexe silanol-sérine en vue de ses applications sur la multiplication cellulaire

La solution, préparée suivant l'exemple 2, est diluée avec de l'eau stérile et ajoutée à des cultures de cellules, de façon à titrer 10 mg de Si par litre de culture. Son action a été étudiée sur des cultures de cellules lymphoblastoïdes humaines LDV/7 selon une technique semblable à celle de l'exemple 8.

A court terme, c'est-à-dire au bout de 24 et 48 heures, le complexe diminue considérablement l'incorporation de thymidine tritiée dans les cultures de cellules lymphoblastoïdes (-68% à 24 heures et -67% à 48 heures).

Le silanol seul a une action similaire mais moins intense (-18,5% à 48 heures). Par contre la sérine seule favorise la multiplication des cellules lymphoblastoïdes (+45% à 24 heures et +72% à 48 heures). Le complexe silanol-sérine, et à un moindre titre le silanol seul, s'opposent donc à une prolifération anarchique de cellules de nature cancéreuse, alors que la sérine seule a un effet contraire. A long terme, c'est-à-dire au bout d'une semaine ou deux, aucun effet sur la croissance des cultures de cellules lymphoblastoïdes humaines n'a été noté. Par contre, il y a formation d'agrégats cellulaires. Cela suggère que le complexe se comporte comme un agent de liaison intercellulaire ou tout au moins favorise la formation de jonctions intercellulaires. La sérine seule, le silanol seul et le complexe silanol-salicylate n'ont dans les mêmes conditions opératoires aucun effet sur l'agrégation cellulaire. Le complexe

normalise donc les cultures de cellules tumorales, puisque celles-ci sont caractérisées par l'absence de jonctions intercellulaires, dont la présence est notoire dans les cultures de cellules saines.

- 5 Notons également que l'absence d'action à long terme du complexe sur la croissance des cellules lymphoblastoïdes peut être attribué au fait que l'addition de ce complexe au milieu de culture n'est faite qu'une seule fois au temps 0. Le complexe est donc ensuite probablement métabo-
- 10 lisé par les cellules et se trouve, après 1 ou 2 semaines de culture, sous une forme différente de la forme initiale. La solution aqueuse initiale du complexe selon l'exemple 2, titrant 10 mg Si par litre, se présente, en particulier, sous la forme d'ampoules scellées de 10 ml. Elle peut rece-
- 15 voir des applications thérapeutiques tant chez l'homme que chez l'animal.

EXEMPLE 10

Essais du complexe silanol-disérine en vue de ses applica-
tions en tant qu'agent activateur de la croissance cellulai-

20 re

- La solution préparée selon l'exemple 3, titrant 0,95 g Si/litre, est diluée et ajoutée à des cultures de fibroblastes humains de façon à titrer 10 mg de Si/litre de culture, selon une technique semblable à celle de l'exem-
- 25 ple 8. Après 72 heures de culture, le complexe augmente nettement l'incorporation de thymidine tritiée (+ 122%). L'effet du silanol seul est moindre (+72%) et celui de la disérine est négligeable (+15%).

- Les complexes, selon les exemples 1, 2 et 3, ont
- 30 donc des propriétés régulatrices sur la croissance et la prolifération cellulaire : ils stimulent la prolifération des cellules quiescentes (lymphocytes circulants) mais ils inhibent la multiplication de cellules de nature cancéreuses en croissance rapide et continue (cellules lymphoblastoïdes).
- 35 Ils normalisent aussi la croissance de ces cellules cancé-

reuses en favorisant leur agrégation. Le silanol seul a des effets similaires mais moins importants.

EXEMPLE 11

Essais du complexe silanol-tyrosine en vue de ses applications sur la prolifération bactérienne

La solution à 10g/l de complexe, préparé suivant l'exemple 4, titrant 1 g Si/litre, est diluée et ajoutée à une culture de Mycobacterium aurum de façon à titrer 10 mg Si/l de culture. Son action est essayée en présence et en l'absence de deux antibiotiques, la colistine active sur les membranes plasmiques et la cyclosérine qui inhibe l'incorporation de la d-alanine au niveau de la paroi bactérienne. Dans ces conditions, ni le complexe, ni le silanol sans tyrosine, ni la tyrosine ne modifient la croissance de mycobacterium aurum, s'ils sont ajoutés seuls ou en présence de colistine. Par contre, le complexe augmente l'action inhibitrice de la cyclosérine. Après 7 jours de culture, l'effet inhibiteur de 15 microg. de cyclosérine est quadruplé en présence du complexe. Donc le complexe silanol-tyrosine potentialise les effets de cet antibiotique sur la croissance bactérienne. Le silanol seul a des effets moindres : il ne fait que doubler l'effet inhibiteur de 15 microg. de cyclosérine. La tyrosine n'as pas d'action.

Un produit thérapeutique, destiné à l'administration conjointe avec des antibiotiques, est constitué par des solutions aqueuses de complexe silanol/tyrosine, titrant 0,1 à 5 g Si par litre.

Les complexes silanol-acides aminés et le silanol seul n'ont pas sur la multiplication des bactéries les mêmes effets que ceux des exemples 8,9,10 sur les cellules humaines. En revanche, elles potentialisent les effets d'un antibiotique qui agit lui-même sur la paroi bactérienne.

EXEMPLE 12

Essais des complexes silanol-sérine et silanol-muramyl-dipeptide en vue de leurs applications en tant qu'agents

activateurs des macrophages et des cellules du système
réticulo-endothélial

L'infection brucellique expérimentale permet de tester l'activité des cellules du système réticulo-endothélial (macrophages et autres cellules douées d'activité phagocytaire) et leur capacité de destruction de bactéries pathogènes intracellulaires, telles que Brucella. Des souris femelles CD1 pesant de 20 à 22 g sont utilisées. Au jour 0, tous les animaux sont infectés par l'injection intrapéritonéale de 0,3 ml d'une suspension contenant au total 30000 bactéries virulantes de Brucella abortus 544. Après 20 jours, les souris sont groupées en 6 lots de 10 animaux.

(A) - Les animaux du lot A subissent alors une injection intrapéritonéale du complexe préparé selon l'exemple 2 (silanol-sérine) de façon à recevoir un total de 0,03 mg Si.

(B)-(C). De même, les animaux des lots B et C reçoivent une quantité identique de Si administrée respectivement sous forme du complexe préparé selon l'exemple 5 (silanol-muramyl-dipeptide), et sous celle de silanol seul.

(D) - Les animaux du lot D reçoivent de la sérine seule.

(E) - Ceux du lot E du muramyl-dipeptide seul et ceux

(F) - du lot F, constituant le lot témoin, reçoivent du salin. Le même traitement est répété tous les jours pendant 15 jours, c'est-à-dire du 20 ième au 34 ième jour de l'expérience. Au 35 ième jour, les animaux sont sacrifiés ; les rates sont prélevées aseptiquement et broyées individuellement. Des ensemencements sur agar-agar sont réalisés à partir des broyats obtenus et placés à 37°C pendant 5 jours. Les résultats sont exprimés en nombre de colonies de Brucella, obtenus par centième de rate. Le nombre de colonies obtenues à partir des rates des 10 animaux du lot témoin F est égal en moyenne à 277. Les résultats obtenus à partir des autres lots de souris sont exprimés en pourcentages du lot témoin F :

	8
A - silanol/sérine	46
B - silanol/muramyl dipeptide	32
C - silanol seul	59
D - sérine seule	96
E - muramyl-dipeptide seul	43

5

On voit que le complexe silanol-sérine (A), et dans une moindre mesure le silanol seul (C), se comportent donc comme des activateurs des macrophages (et autres cellules du système réticulo-endothélial). Cette activation est, pour le silanol-sérine, du même ordre de grandeur que l'activation obtenue avec le muramyl-dipeptide seul (E) qui est un activateur bien connu des macrophages. Le complexe du silanol avec le muramyl-dipeptide (B) a des effets encore plus puissants.

15

Les solutions des complexes selon les exemples 2 et 5 sont utilisables en ampoules scellées à des fins thérapeutiques en vue de stimuler l'activité des macrophages, du système réticulo-endothélial et de stimuler ainsi les défenses immunitaires de l'organisme.

20 EXEMPLE 13

Essais du complexe silanol-caséine en vue de ses applications en tant qu'agent de régénération du tissu conjonctif dermique et sous-dermique

La solution préparée selon l'exemple 6, du complexe silanol caséine est utilisée en application cutanée. Cette solution constitue en particulier un produit efficace contre les rides qu'elle supprime ou atténue en stimulant la croissance du tissu conjonctif et la production de fibres élastiques et collagènes. Ce phénomène doit être rapproché de l'action du silanol-disérine sur la croissance et la multiplication de fibroblastes en culture (exemple 10) et de celle du silanol-sérine sur l'activation des macrophages (exemple 12), puisqu'il est connu que les macrophages activés produisent eux-mêmes diverses hormones locales, stimulant la croissance des fibroblastes et la pro-

duction des fibres élastiques et collagènes.

EXEMPLE 14

Essais du complexe silanol-hydroxyproline en vue de ses applications en tant qu'agent thérapeutique de l'ostéoporose

5 La solution préparée selon l'exemple 7, du complexe silanol-hydroxyproline a été injectée intrapéritonéalement à 15 rates âgées de 2 ans à raison de 0,2 ml soit 0,25 mg de Si par animal tous les 2 jours pendant 3
10 mois (lot A). Du silanol seul (lot B) , de l'hydroxyproline seule (lot C) et du salin (lot D) ont été administrés de la même façon à 3 autres lots de 15 rates de même âge. Après trois mois de traitement, les animaux sont sacrifiés, un examen histologique est effectué sur la crête
15 iliaque pour la mesure du volume trabéculaire osseux (en % de la surface totale) et le calcium total est déterminé sur le fémur de chaque animal.

RESULTATS

Lot de rates	Produit	Variations (%)	
		Volume trab.	Calcium
20 A	Silanol-hydroxyproline ...	+24	+15
B	Silanol seul	+18	+12
C	Hydroxyproline seule	+ 3	- 2

(variations exprimées en % des valeurs du lot témoin D).

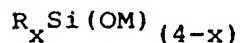
25 Le silicium est connu pour jouer un rôle important dans les phénomènes de calcification osseuse ; d'autre part, l'hydroxyproline est un acide aminé nécessaire à la formation de la matrice organique de l'os. Les résultats obtenus montrent que le silicium administré sous forme
30 de silanol augmente le processus de calcification osseuse des rates sénescents, sujettes à l'ostéoporose. Le complexe silanol-hydroxyproline selon l'exemple 7, a des effets plus prononcés que le silanol seul, suggérant le rôle de l'hydroxyproline comme vecteur possible du silicium dans
35 l'ostéoblaste, cellule responsable de la calcification

osseuse. La solution à 1,25% obtenue suivant l'exemple 7 constitue un médicament contre l'ostéoporose.

En conclusion, les exemples 8 à 14 mettent en évidence des propriétés nouvelles du silanol complexé avec des protides ; la plupart de ces propriétés nouvelles sont également manifestées mais à un moindre degré par le silanol seul. Ces nouvelles activités biologiques portent principalement sur la régulation de la croissance et de la multiplication des cellules humaines en culture (stimulation des cellules quiescentes, inhibition des cellules tumorales), sur la normalisation de la croissance des cellules tumorales, notamment agrégation des cellules en culture, et sur l'activation des macrophages (et autres cellules réticulo-endothéliales) et des ostéoblastes. Ces divers effets entraînent secondairement une immunostimulation généralisée, conséquence de la multiplication des lymphocytes et de l'activation des macrophages ; ils produisent une régénération du tissu conjonctif, conséquence de la multiplication des fibroblastes et de la production des fibres élastiques et collagènes, directement et/ou indirectement par l'activation des macrophages ; ils ont aussi une action favorable sur la calcification osseuse. Les solutions des exemples 1 à 7 et d'autres similaires, comme définies selon l'invention, constituent donc des médicaments immunostimulateurs, antitumoraux, régénérateurs et recalcifiants. Parmi les autres applications thérapeutiques possibles de ces produits, on peut citer l'utilisation à titre d'adjuvant dans ces vaccins, pour stimuler la production d'anticorps induite par ceux-ci.

Revendications

1. Produit thérapeutique, à base d'un dérivé organique du silicium, caractérisé en ce que ce dérivé est à l'état de complexe ou de combinaison définie avec un aminoacide ou avec un sel, pharmaceutiquement acceptable,
5 d'un tel acide.
2. Produit suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'amino-acide est pris à l'état combiné dans un protide (peptide ou protéine), ce protide pouvant être glycosylé.
- 10 3. Produit suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'amino-acide est choisi parmi ceux qui existent dans la nature sous une forme libre ou combinée.
4. Produit suivant une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'amino-acide qu'il contient
15 est lévogyre.
5. Produit suivant une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le complexe contient 0,25 à 2 atomes Si du dérivé organique du silicium et de préférence 0,25 à 0,50 atomes, par groupe $-\text{COOH}$, $>\text{CHOH}$ ou NH_2 de
20 l'acide aminé ou du protide.
6. Produit suivant une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'amino-acide comporte un hydroxyle, étant en particulier de la sérine, thréonine, tyrosine, hydroxyproline, hydroxylysine, thyroxine ou
25 iodotyroxine.
7. Produit suivant une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'amino-acide est la lysine, histidine, glycine, glutamine, cystéine, asparagine, arginine, ornithine ou taurine.
- 30 8. Produit suivant une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le dérivé organique du silicium est un silanol, en particulier



où R est un alkyle, alcényle ou aryle, x un nombre de 1 à 3, M désignant un atome de métal alcalin ou d'hydrogène, ou bien un groupe organique porteur d'une fonction susceptible de se lier au silicium.

- 5 9. Agent stimulateur de la croissance et de la multiplication des cellules eucaryotes normales mais non des organismes bactériens, caractérisé en ce qu'il contient un produit suivant une des revendications 1 à 8.

- 10 10. Agent régulateur du métabolisme cellulaire inhibant la prolifération anarchique et normalisant la croissance des cellules tumorales, caractérisé en ce qu'il contient un produit suivant une des revendications 1 à 8.

- 15 11. Agent activateur du système immunitaire et en particulier des cellules du système réticulo-endothélial, caractérisé en ce qu'il contient un produit suivant une des revendications 1 à 8.

- 20 12. Agent régénérateur du tissu conjonctif pour action stimulatrice ou régulatrice des métabolismes cellulaires des éléments constitutifs des tissus conjonctifs d'une façon directe ou indirecte tels de mélanocytes, adipocytes, ostéoblastes, fibroblastes ou macrophages, caractérisé en ce qu'il contient un produit suivant une des revendications 1 à 8.

- 25 13. Agent favorisant la calcification osseuse en conséquence de son action sur les ostéoblastes, caractérisé en ce qu'il contient un produit suivant une des revendications 1 à 8.